

# ИНДИВИДУАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ДИНАМИКИ ЛИПИДНОГО СПЕКТРА У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА ПОСЛЕ АОРТОКОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ НА ЭТАПАХ ТЕРАПИИ МАЛЫМИ ДОЗАМИ АТОРВАСТАТИНОМ

*О.А. Гунаева, И.Г.Крайз, Н.И. Яблучанский*

Харьковский национальный университет имени В.Н. Каразина

## РЕЗЮМЕ

Амбулаторно наблюдали 10 пациентов с хронической ишемической болезнью сердца (ХИБС), перенесших операцию аортокоронарного шунтирования. Средняя продолжительность времени на момент первичного обследования после оперативного лечения составила  $(1 \pm 3,5)$  лет. До операции 4 пациента в качестве гиполипидемического средства принимали – симвастатин, 6 пациентов – аторвастатин. После оперативного лечения все пациенты были переведены на аторвастатин в дозе 10 мг на ночь (торговое название – липримар). Пациенты были распределены по группам дислипидемий. Оценивали общий холестерин, ЛПНП, ЛПОНП, ЛПВП, триглицериды (ТГ), коэффициент атерогенности (КА). На фоне терапии у всех пациентов отмечена оптимизация показателей липидного спектра крови, независимо от исходного типа и степени дислипидемии. При этом у одной половины пациентов гиполипидемический эффект наступал в первые дни и второй – спустя месяц от начала терапии. Более сильным понижением уровня липидов оказывалось у пациентов с классами 2а и 4 дислипидемий по Фредриксону.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** ХИБС, аторвастатин, липидный спектр, дислипидемии, индивидуальные реакции пациентов

Постановка проблемы в общем виде. Аторвастатин является гиполипидемическим препаратом с противовоспалительным действием, который положительно влияет на качество и продолжительность жизни у пациентов с атеросклерозом и хронической ишемической болезнью сердца ХИБС [1, 2, 10]. Он единственный среди статинов показал высокую эффективность в крайне широком диапазоне дозировок, от 5 до 80 мг/сут, и уже в низких дозировках обладает хорошим терапевтическим эффектом как в первичной, так и вторичной профилактике атеросклероза и его осложнений [5, 7, 8, 10].

Связь проблемы с важными научными и практическими заданиями. Работа выполнена в рамках научно-исследовательской работы «Функциональные пробы и интерпретация исследований вариабельности сердечного ритма» Министерства образования и науки Украины, № госрегистрации 010U003327.

Анализ последних исследований и публикаций. Выполненные многоцентровые рандомизированные исследования REVERSAL, PROVE-IT, TNT, IDEAL, ALLIANCE, MIRACL, AVERT показали, что лечение аторвастатином способствует снижению риска повторных острых коронарных и некоронарных событий, в том числе после ангиопластики и у пациентов с сахарным диабетом [4, 5, 6, 7, 8, 11].

Выделение нерешенных ранее частей общей проблемы. Нами не найдено работ, посвященных особенностям индивидуальных реакций эффективности малых доз аторва-

статина у пациентов после аортокоронарного шунтирования с разными типами дислипидемий.

Формулирование цели статьи. Целью работы явилась разработка предложений по повышению эффективности лечения ХИБС аторвастатином у пациентов после аортокоронарного шунтирования на основе изучения индивидуальных реакций на препарат дислипидемий с учетом их типа.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В амбулаторных условиях наблюдались 10 пациентов (1 женщина и 9 мужчин в возрасте от 43 до 68 лет в среднем  $(53 \pm 9)$  лет) после аортокоронарного шунтирования. 4 пациента были прооперированы в 2001 г. и 5 – в 2002 г. У 2-х пациентов сформировано 3 шунта, у 6 – 4 шунта и у 2 – 5 шунтов. Перед операцией 10 пациентов перенесли ИМ, 6 пациентов – Q+ и 4 – Q-, у 9 диагностирована умеренная АГ и у 1 – тяжелая. У 7 пациентов установлена II стадия и у 3 – III стадия АГ. У 10 пациентов выявлено сочетание АГ с ишемической болезнью сердца (ИБС), у 6 диагностирована стабильная стенокардия напряжения 2-3 ФК, 1 – нестабильная стенокардия, 3 – сочетание АГ с сахарным диабетом 2-го типа. У всех пациентов диагностирована хроническая сердечная недостаточность II-III функционального класса (по критериям NYHA). У 3-х пациентов диагностирована дислипидемия – 2а класса, у 5 пациентов – 4 класс, у 2 – 5 класс (по D. Fredrickson 1970 г.) (табл. 1.).

Таблица 1

## Исходные показатели липидного обмена пациентов

Показатели	Тип дислипидемий, пациенты									
	2а			4				5		
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
ХС ммоль/л	5,25	7,2	5,85	4,41	6,5	5,81	3,24	5,81	6,5	6,2
ХС ЛПОНП ммоль/л	0,549	1,0	0,69	1,68	4,2	2,4	0,57	2,4	4,27	4,2
ХС ЛПНП ммоль/л	3,19	4,8	2,56	1,94	1,52	2,27	2,15	2,27	1,54	1,4
ХС ЛПВП ммоль/л	1,11	1,4	0,58	0,76	0,7	1,13	2,15	1,13	0,7	0,6
ТГ ммоль/л	1,22	2,3	1,54	3,75	9,2	5,35	1,64	5,35	9,5	9,5
КА	3,28	4,1	5,77	4,77	8,1	4,1	2,3	4,14	8,2	7

Средняя продолжительность времени на момент первичного обследования после выполненного оперативного лечения составила  $1 \pm 3,5$  лет. До операции 4 пациента в качестве гиполипидемического средства принимали – симвастатин, 6 – аторвастатин. После оперативного лечения все пациенты были переведены на аторвастатин в дозе 10 мг на ночь (торговое название – липримар).

1 раз в 2 месяца проводилась оценка липидного спектра крови. За 48 часов до исследования пациенты не принимали алкоголь, жирной и сладкой пищи. Учитывались следующие показатели липидного спектра: общий холестерин, ЛПНП, ЛПОНП, ЛПВП, триглицериды (ТГ), коэффициент атерогенности (КА). Полученные данные заносились в базу Microsoft Excel и подвергались анализу. После проведенных исследований, сравнивались основные показатели липидного спектра крови, пациенты были распределены по группам дислипидемий, согласно классификации дислипидемий за D. Fredrickson (принятой ВОЗ, 1970 г.)

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Возраст включенных в исследование пациентов во всех классах дислипидемий был примерно одинаковым и варьировал от 41 до 67 (лет) с большим диапазоном колебаний при классе 2а и меньшим – классах 4 и 5 дислипидемий. Из 10 пациентов 9 – мужчины и только 1 – женщина.

Давность ХИБС во всех классах дислипидемий была приблизительно одинаковой и составила от 3 до 6 лет. При этом в классе 2а отмечен больший, чем в классах 4 и 5 диапазон колебаний давности ХИБС.

ИМ перенесли все пациенты, Q<sup>+</sup> в классе 2а – 2 пациента, в классе 4 – 3, в классе 5 – 1; Q – перенесли в классе 2а – 1 пациент, в классе 4 – 2, в классе 5 – 1. Из сопутствующих заболеваний – 5 пациентов классов 2а и 4 с нарушением толерантности к глюкозе и сахарным диабетом, 4 класс: 1 – ЯБ и неф-

ропатия, 1 – гипотиреоз.

В классе 2а у 1 пациента сформировано 3 шунта у 2-х – 4, в классе 4 у 1 – 3 и у 4-х – 4, класс 5 у 2-х – 5 шунтов. До оперативного вмешательства и после него часть пациентов принимали аторвастатин (5) и часть – симвастатин (5). Следует заметить, что в большинстве аторвастатин принимали пациенты 4 класса дислипидемий. После включения в протокол все пациенты были переведены на прием аторвастатина (табл. 2.).

До операции у пациентов класса 2а дислипидемий имела место стенокардия ФК3 – в 2 и ФК2 – тоже в 2 случаях. После операции у всех пациентов приступы стенокардии исчезли (ФК0) и далее не наблюдались. До операции во всех классах дислипидемий у пациентов имела место СН ФК2. После операции у 6-и пациентов классов 2а и 4 наблюдалась положительная динамика в сторону изменения на ФК1. Дальнейшие изменения на момент включения в протокол и через 2 месяца после, ФК оставался стабильным у этих же пациентов. У всех остальных пациентов ФК не изменялся.

Исходно уровень ХС был нормальным у 2 пациентов и повышенным – у 8 (рис. 1). Наблюдавшиеся пациенты были отнесены к 3 группам дислипидемий по D. Fredrickson, в том числе 3 – к классу 2а, 5 – к классу 4 и 2 – к классу 5. У пациентов класса 2а уровень ХС был более высоким от (5,25-7,2), чем классов 4 (3,24-6,5) и 5 (6,2-6,5). Положительный эффект аторвастатина отмечался у всех пациентов. При этом у 7 из них понижение уровня ХС отмечалось уже при первом визите и у всех – при втором. Примечательно, что у 3 пациентов, у которых не отмечалось понижения уровня ХС при первом визите, ко второму визиту он существенно снижался и достигал среднего уровня понижения или даже оказывался ниже его. Более сильным понижение уровня ХС оказывалось в группах 2а и 4 дислипидемий.

Таблица 2

## Клиническая характеристика пациентов

Клинические показатели		Тип дислипидемий, пациенты									
		2а			4					5	
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Возраст (лет)		41	63	54	65	67	56	42	64	63	58
Пол (м – мужской, ж – женский)		м	м	м	м	м	ж	м	м	м	м
Давность ХИБС (лет)		3	5	3	6	6	6	3	5	3	2
ИМ в анамнезе: Q+(1), Q-(2)		1	2	1	2	1	1	1	2	1	2
Сопутствующие заболевания	Нарушение толерантности к глюкозе и сахарный диабет (есть – 1, нет – 2)	1	2	2	1	1	1	1	1	2	2
	ЯБ					1					
	Гипотиреоз						1				
	Нефропатия					1					
Операт. вмешат. АКШ	Год	2002	2002	2002	2001	2001	2001	2002	2001	2003	2003
	Количество шунтов	4	4	3	4	4	4	3	3	5	5
Используемые статины до включения в протокол (аторвастатин – 1, симвастатин – 2)		2	1	1	1	2	1	1	2	2	2
Промежуток времени от оперативного вмешательства до включения в протокол (лет)		1	1	1	1	1	1	1	1	0,5	0,5
ФК стенокардии	До операции	3	0	3	2	0	0	0	2	0	0
	После операции	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ФК СН	До операции	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
	После операции	2	1	2	2	2	1	1	2	2	2
	На момент включения в протокол	2	1	2	2	2	1	1	2	2	2
	Через 2 месяца после включения в протокол	2	1	1	1	2	1	1	2	2	1

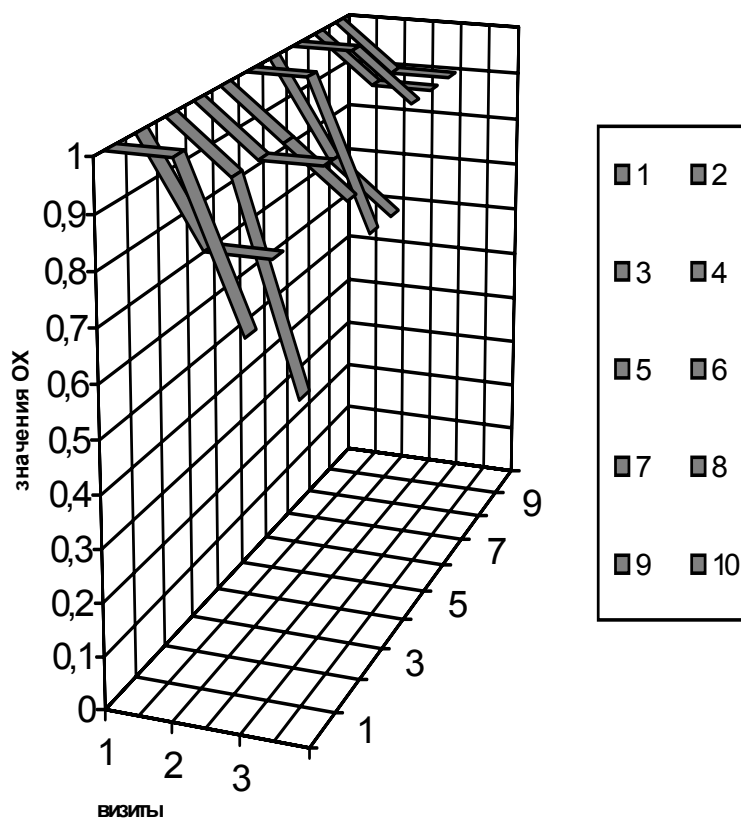


Рис. 1. ОХ в динамике терапия аторвастатином

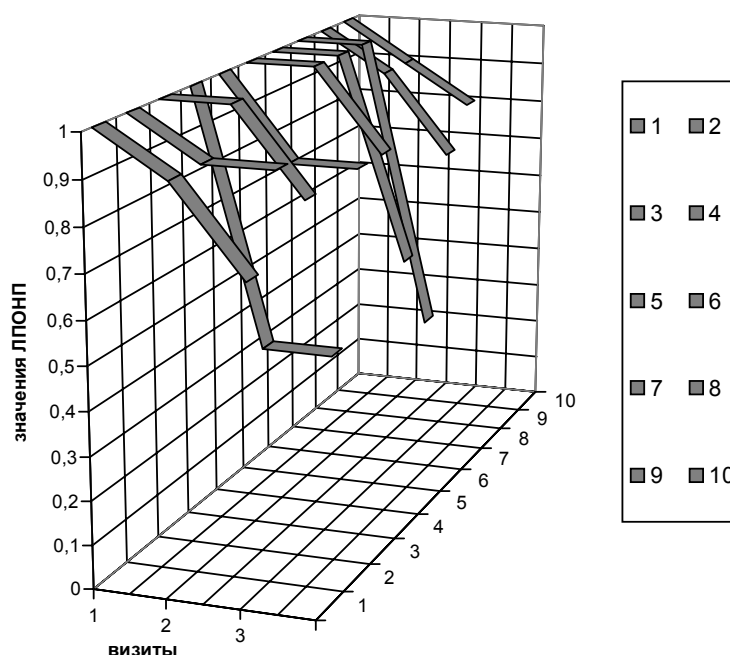


Рис. 2. ЛПОНП в динамике терапия аторвастатином

Исходно уровень ХС ЛПОНП был нормальным у 4 и повышенным – у 6 пациентов (рис. 2). У пациентов класса 2а он был меньшим (0,55-1,0), чем – классов 4 (0,57-4,27) и 5 (4,2-4,27). Аторвастатин снижал его у всех пациентов. Изменения ХС ЛПОНП у всех пациентов в точности следовали изменениям ХС.

Исходно уровень ХС ЛПНП был нормальным у 8 и повышенным – у 2 пациентов (рис. 3). У пациентов класса 2а уровень он был больше (2,56-4,8), чем – классов 4 (1,52-2,27) и 5 (1,4-1,52). Положительный

эффект аторвастатина отмечался у всех пациентов. При этом только у 2 пациентов отмечалось понижение его при первом визите, тогда как при втором – у всех. Примечательно, что у всех 8 пациентов, у которых не отмечалось понижения уровня ХС ЛПНП при первом визите, ко второму визиту он при снижении не только достигал среднего уровня понижения, но часто оказывался ниже его. Более сильным понижение уровня ХС ЛПНП было в группах 2а и 4 дислипопро- теидемий.

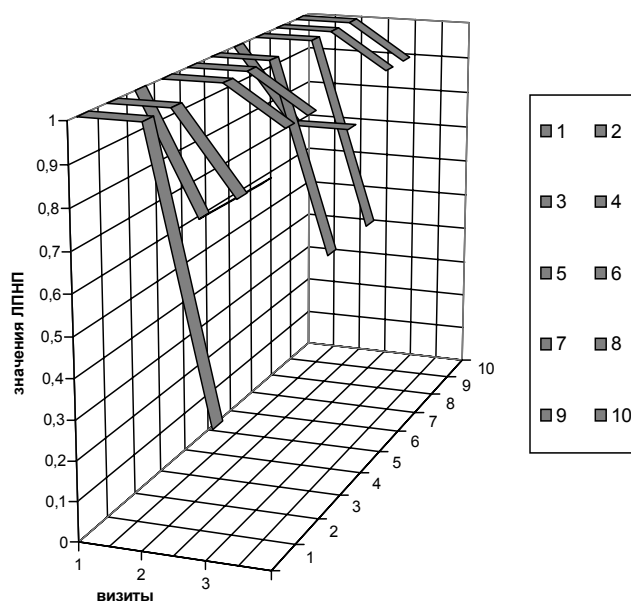


Рис. 3. ЛПНП в динамике терапия аторвастатином

Исходно уровень ХС ЛПВП был нормальным у 8 и пониженным – у 2 пациентов (рис. 4). У пациентов класса 2а дислиппротеидемий он был меньше (0,58-1,4), чем – классов 4 (0,7-2,15) и 5 (0,6-0,7). Положительный эффект аторвастатина отмечался у всех пациентов. При этом у 3 пациентов (2 – класс 2а и 1 – класс 4) отмечалось понижение его уровня при первом визите и значительное повышение его при втором. Приме-

чательно, что у 4 пациентов класса 4 дислиппротеидемий, у которых не отмечалось повышения уровня ХС ЛПВП при первом визите, ко второму визиту он существенно повышался и достигал среднего уровня повышения или даже оказывался выше его. Более сильным повышение уровня ХС ЛПВП оказывалось в группах 2а и 4 дислиппротеидемий.

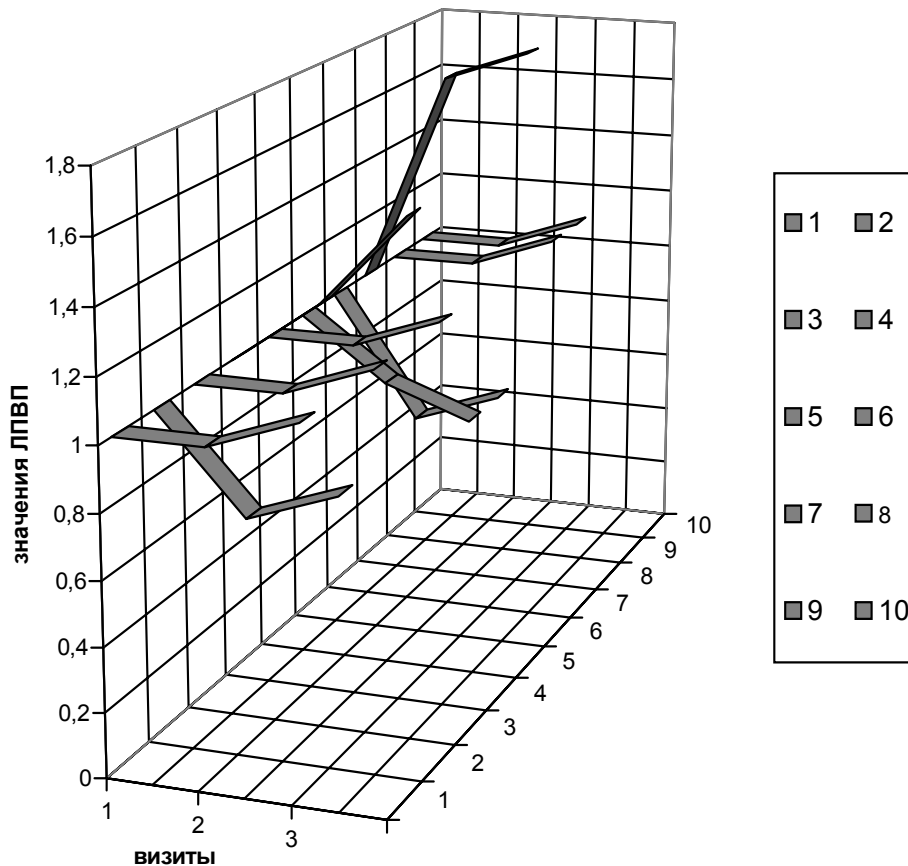


Рис. 4. ЛПВП в динамике терапия аторвастатином

Исходно уровень ТГ был нормальным у 2 и повышенным – у 8 пациентов (рис. 5). У пациентов класса 2а дислиппротеидемий его уровень был меньше (1,22-2,3), чем – классов 4 (1,64-9,2) и 5 (9,5). У 3 пациентов класса 2а при первом визите отмечалось незначительное повышение уровня ТГ, а у 6 класса 4 и 5 дислиппротеидемий – понижение при первом визите. Ко второму визиту у всех пациентов отмечено его снижение. У 3 пациентов класса 2а, у которых при первом визите отмечалось повышение уровня ТГ, ко второму визиту он существенно снижался и достигал среднего уровня понижения или даже оказывался ниже его. Более сильным понижение уровня ТГ было в группах 2а и 4 дислиппротеидемий.

Исходно КА был нормальным у 1 и повышенным – у 9 пациентов (рис. 6). У пациентов класса 2а дислиппротеидемий он был больше (3,28-5,77), чем – классов 4 (2,3-8,1) и 5 (7-8,2). Положительный эффект аторвастатина отмечался у всех пациентов. При этом при первом визите у 4 пациентов (2 – класс 2а и 2 – класс 4) отмечалось перманентное повышение уровня КА и у 5 – снижение. При втором КА понижался у всех пациентов. Примечательно, что у всех 4 пациентов, у которых имело место его перманентное повышение при первом визите, ко второму визиту он не просто достигал среднего уровня понижения, но и был ниже его. Более сильным понижение уровня КА было в группах 2а и 4 дислиппротеидемий.

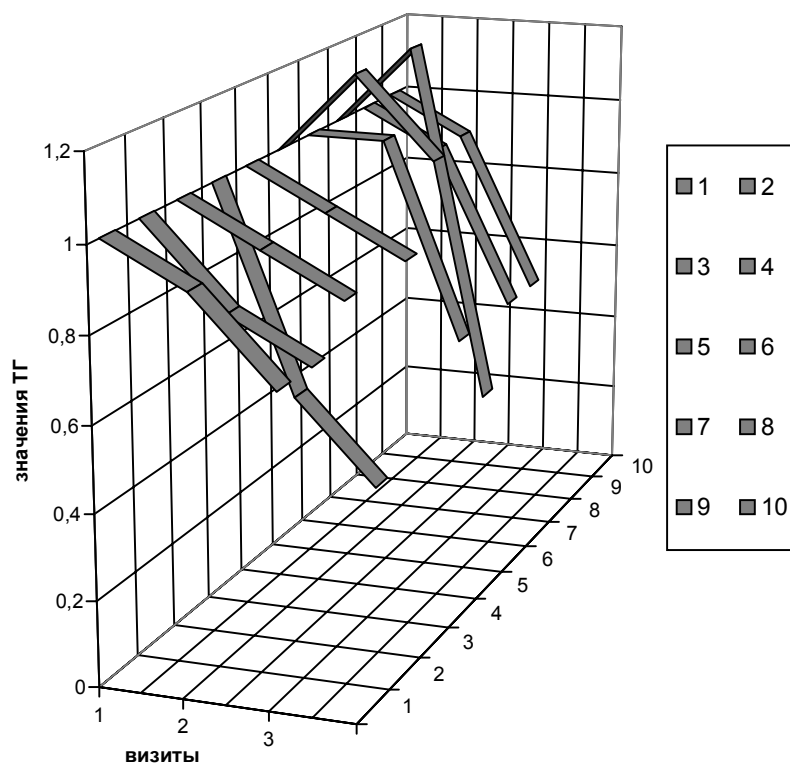


Рис. 5. ТГ в динамике терапия аторвастатином

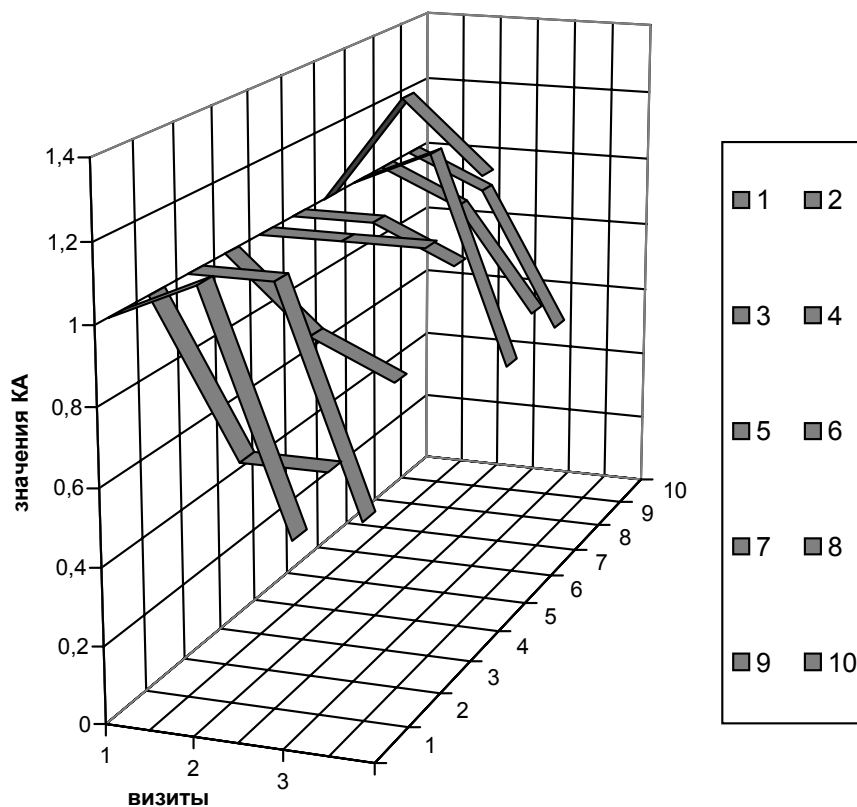


Рис. 6. КА в динамике терапия аторвастатином

Результаты нашего исследования пациентов с ХИБС, перенесших аортокоронарное шунтирование, выявили снижение всех

показателей липидного спектра на этапе терапии аторвастатином, что соответствует данным [2, 6, 7]. Положительное влияние

аторвастатина на ліпідний спектр отмечается у всех пациентов вне зависимости от типа дислипидотеидемии. Темпы его в каждом случае оказывались разными. У одних понижение уровня липидов происходило с самого начала приема препарата, тогда как у других начиналось только со второго месяца. Наиболее быстрое снижение и достижение оптимального уровня показателей липидов имеет место у пациентов с 2а и 4 классами дислипидотеидемий.

## ВЫВОДЫ

1. Аторвастатин по влиянию на липидный спектр крови у пациентов, перенесших операцию аортокоронарного шунтирования, оказывается эффективным уже в минимальной дозе 10 мг.
2. Оптимизация липидного обмена наблюдается у всех пациентов, независимо от исходного типа и степени дислипидотеидемии. При этом у одной половины

пациентов гиполипидемический эффект наступает в первые дни и второй – спустя месяц от начала терапии.

3. Наиболее сильный гиполипидемический эффект аторвастатин проявляет у пациентов с 2а и 4 классами дислипидотеидемий.
4. Пациентам с более медленным наступлением гиполипидемического эффекта следует рекомендовать более высокие начальные дозы аторвастатина.

Перспективы дальнейших исследований. Показанная индивидуальность гиполипидемического эффекта аторвастатина у перенесших операцию аортокоронарного шунтирования указывает на целесообразность дальнейших исследований, как относительно разработки индивидуальных нормативов доз препарата, так и изучения связей в гиполипидемическом и клиническом эффектах препарата.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Арутюнов Г.П. // Клиническая фармакология и терапия. - 2001. - № 10 (3). - С. 2-8.
2. Грацианский Н.А. // Кардиология. - 1998. - № 38 (3). - С. 75-78.
3. Яблучанский Н.И. // Медицинская газета „Medicus Amicus“. - 2002. - № 1. - с. 1-3.
4. Aikawa M., Libby P. // Cardiovascular Risk Factor. - 2000. - № 9. - P. 183-194.
5. Alaupovic P., Heinonen T., Shurzinske L., et. al. // Atherosclerosis. - 1997. - № 133. - P. 123-133.
6. Amoroso G., Van Boven A.J., Crijns H.S. // Am. Heart J. - 2001. - № 141. - P. 22-25.
7. Athyros V.G., Papageorgiou A.A., Dimokritos S., et. al. // A Pilot Study. Curr. Med. Res. Opin. - 2001. - Vol. 17. - № 4. - P. 267-272.
8. Athyros V.G., Papageorgiou A.A., Hatzikonstantinou H.A., et. al. // A pilot, randomised, double-blind, dose-titrating study. Clin. Drug. Invest. - 1998. - № 16. - P. 219-227.
9. Fox K.F., Cowie M.R., Wood D.A. et. al. // Eur Heart J. - 1999. - Vol. 20. - № 4. - P. 256-262.
10. Cowie M.R., Mosterd A., Wood D.A. et. al. // Eur Heart J. - 1997. - Vol. 18. - № 2. - P. 208-225.
11. Schwartz G.G., Olsson A.G., Ezekowitz M.D., et. al. // JAMA. - 2001. - № 285. - P. 1711-1718.

## ІНДИВІДУАЛЬНІ ОСОБЛИВОСТІ ДИНАМИКИ ЛІПІДНОГО СПЕКТРУ У ПАЦІЄНТІВ З ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ ПІСЛЯ АОРТОКОРОНАРНОГО ШУНТУВАННЯ НА ЕТАПАХ ТЕРАПІЇ МАЛИМИ ДОЗАМИ АТОРВАСТАТИНА

*О.О. Гунаєва, І.Г. Крайз, М.І. Яблучанський*

Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна

## РЕЗЮМЕ

Амбулаторно спостерігалися 10 пацієнтів з хронічною ішемічною хворобою серця, котрі перенесли аортокоронарне шунтування. Середня тривалість часу на момент первинного огляду після оперативного лікування склала  $(1 \pm 3,5)$  років. До операції 4 пацієнта як гіполіпідемічний засіб приймали сімвастатин, 6 пацієнтів – аторвастатин. Після оперативного лікування всі пацієнти були переведені на прийом аторвастатина в дозі 10 мг на ніч (торгова назва ліпримар). Пацієнти були розподілені по групах дісліпопротейдемії. Оцінювали загальний холестерин ЛПДНГ ЛПНГ ЛПВГ ТГ КА. На фоні лікування у всіх пацієнтів відмічена оптимізація ліпідного спектру крові, незалежно від початкового типу і ступеня дісліпопротейдемії. При цьому, у одній половині пацієнтів гіподіліпідемічний ефект спостерігався у перші дні лікування, у другій половині – через 2 місяці від початку лікування. Більш сильнішим зниження рівня ліпідів було у пацієнтів класу 2а і 4 дісліпопротейдемії за Фрідріксоном.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** ХІХС, аторвастатин, ліпідний спектр, дісліпопротейдемії, індивідуальні реакції пацієнтів

## **INDIVIDUAL PECULIARITY OF LIPID SPECTRUM DYNAMICS IN ISCHEMIC HEART DISEASE PATIENTS AFTER AORTIC-CORONARY BYPASS DURING THE STAGES OF ATORVASTATIN THERAPY WITH MINIMAL DOSES**

***O.O. Gunaeva, I.G. Krajz, N.I. Yabluchansky***  
V.N. Karazin Kharkiv National University

---

### **SUMMARY**

During the investigation 10 out-patients with chronic ischemic heart disease (CIHD) after aortic-coronary bypass were observed. The average period of time after operation before initial investigation comprised  $(1\pm 3,5)$  years. Before the operation the patients were administered simvastatin as lipid lowering therapy, 6 patients were treated with atorvastatin. After the operation all patients received atorvastatin 10 mg. PO at night (trade name liprimar). Patients were divided into 3 groups according to the types of dislipoproteidemia. Total cholesterol, LDL, VLDL, HDL, triglycerides, index of atherogenity. During the therapy the optimization of lipid spectrum of blood indices was noted in all patients, without regarding initial type and grade of dislipoproteidemia. Moreover, in half of patients lipid lowering effect started on first days of therapy, in other half - after a month from the treatment beginning. The decrease of lipid level was more essential in patients with 2a and 4 types of dislipoproteidemia according to Fredrickson.

**KEY WORDS:** CIHD, atorvastatin, lipid spectrum, dislipoproteidemia, individual reactions of patients